

Masisentaani

Opsumit 10 mg kalvopäällysteiset tabletit, Actelion Registration Ltd

Opsumit-valmiste sisältää endoteliinireseptorisalpaaja masisentaania, jota käytetään keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon.

Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH, pulmonaaliarteriahypertensio) on vakava mutta harvinainen sairaus (Kahlos ym. 2013). PAH syntyy, kun pienten keuhkovaltimoiden seinämän sileä lihas proliferoituu ja syntyy fibroosia. Tällöin verisuonen seinämä muotoutuu uudelleen ja kehittyy paikallinen tromboosi, joka tukkii keuhkovaltimot. Keuhkoverenkierron vastus suurenee, mikä johtaa sydämen oikean puolen vajaatoimintaan.

PAH:n hoitoon voidaan käyttää spesifisesti keuhkovaltimoihin vaikuttavia lääkkeitä. Näitä ovat fosfodiesteriäsi 5:n (PDE-5) estäjät (sildenafil, tadalafil), endoteliinireseptorisalpaajat (ambrisentaani, bosentaani) ja prostasyklinianalogit (epoprostenoli, iloprosti, treprostinili). Uusin tulokas valikoimaan on liukoisen guanylaattisyklaasin (sGC) stimulaattori riosiguatti. Pieni osa potilaista hyötyy suuriannoksisesta kalsiumestäjähoidosta.

Opsumit on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa PAH:n pitkäaikaishoitoon WHO:n toimintakykyluokkiin II ja III kuuluville aikuispotilaille. Teho on osoitettu PAH-populaatiossa, jonka potilailla oli idiopaattinen ja perinnöllinen PAH, sidekudossairauksiin liittyvä PAH tai korjattuun yksinkertaiseen synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä PAH.

Opsumit-hoito on aloitettava PAH:n hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja valvonnassa. Annostus on 10 mg kerran vuorokaudessa suun kautta, suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Tabletti niellään kokonaisena veden kera.

Opsumit on vasta-aiheinen maksan vajaatoimintaa sairastaville ja niille, joiden maksan aminotransferaasiarvo (ASAT, ALAT) on yli kolme kertaa viitearvon ylärajan. PAH:oon ja endoteliinireseptoriantagonisteihin on liittynyt maksan aminotransferaasiarvojen nousua, joten ASAT- ja ALAT-pitoisuuksien kuukausittaista seuranta suositellaan.

Masisentaanin eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Opsumit on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana, eikä sitä saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä.

Farmakologia

Masisentaani on endoteliinireseptorisalpaaja, joka vaikuttaa sekä ET_A- että ET_B-reseptoreihin. Endoteliini 1 (ET-1) ja endoteliinireseptorit välittävät muun muassa vasokonstriktiota ja sileälihasproliferaatiota verisuonissa.

Masisentaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 8 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Masisentaanin näennäinen eliminaation puoliintumisaika on noin 16 tuntia ja sen aktiivisen metaboliitin (ACT-132577) 48 tuntia.

Masisentaanilla on neljä ensisijaista metaboliareittiä, ja aktiivisen metaboliitin syntyminen on riippuvainen pääosin CYP3A4-entsyymistä. Aktiivinen metaboliitti saattaa osallistua farmakologiseen vaikutukseen. CYP2C8, 2C9, 2C19 ja 3A4 osallistuvat masisentaanin metaboliaan. Noin puolet annoksesta erittyy virtsaan.

Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien (esim. rifampisiini, mäkikuisma, karbamatsiini ja fenytoiini) samanaikainen käyttö voi heikentää masisentaanin tehoa, eikä yhteiskäyttöä siksi suositella. Varovaisuutta on noudatettava, jos masisentaania käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsoli, klaritromysiini ja ritonaviiri) kanssa.

Teho

Vaiheen 3 kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun ja rinnakkaisryhmissä toteutettuun SERAPHIN-tutkimukseen (Pulido ym. 2013) osallistui 742 potilasta, joilla oli oireinen PAH. Masisentaania 10 mg vuorokaudessa saaneeseen ryhmään kuului 242 potilasta ja lumeryhmään 250 potilasta. Tutkimuksen katsottiin päättyneen, kun ennalta määritelty määrä ensisijaisia päätetapahtumia oli saavutettu. Kaksoissokkoutetun hoidon kokonaiskeston mediaani oli 115 viikkoa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli ensimmäiseen sairastavuus- tai kuolleisuustapahtumaan (kuolema, eteisseptostomia, keuhkonsiirto, laskimoon tai ihon alle annettavan prostanoidihoidon aloittaminen tai muu PAH:n paheneminen) kulunut aika. Masisentaanihoito pienensi ensisijaisen päätetapahtuman riskiä 45 % (HR 0,55; 97,5 %-n LV 0,39–0,76; p < 0,001) lumeeseen verrattuna.

Suorituskyky oli toissijainen päätetapahtuma. Masisentaanihoidon yhteydessä lumehoidon suhteen korjattu 6 minuutin kävelymatka oli kuudennen kuukauden kohdalla pidentynyt keskimäärin 22 metriä.

Turvallisuus

Yleisimmät haittavaikutukset ovat nenänielutulehdus, keuhkoputkentulehdus, päänsärky ja anemia. Kaksoissokkoutetussa pitkäaikaistutkimuksessa hypotensiota esiintyi 7 %-lla masisentaaniryhmässä ja 4 %-lla lumeryhmässä.

Aminotransferaasiarvot kohosivat vähintään kolme kertaa yli viitearvon ylärajan 3,4 %-lla masisentaaniryhmässä ja 4,5 %-lla lumeryhmässä. Vastaavasti vähintään viisi kertaa yli viitearvon ylärajan luvut olivat 2,5 %-lla masisentaaniryhmässä ja 2 %-lla lumeryhmässä.

Pohdinta

PAH:n lääkahoito aloitetaan yleensä joko PDE-5:n estäjällä tai ET-1:n salpaajalla, kun potilaan oireisto on kohtalainen tai keskivaikava. Masisentaania aiemmin myyntiluvan saaneet ET-1:n salpaajat ovat bosentaani ja ambrisentaani. Jos oireisto on vaikea, hoito aloitetaan yhdistelmähoitona.

Masisentaani pienensi lumeeseen verrattuna yhdistelmäpäätetapahtumaa, johon sisältyi kuoleman lisäksi muita kliinisesti merkittäviä tapahtumia. Yksin kuolleisuuteen masisentaanilla ei ollut vähentävää vaikutusta. Sen sijaan vaikutusta oli kuolemaan ja sairaalahoitoon johtavan PAH:n pahenemiseen, eli hoidolla pystytään estämään pahenemisvaiheita. Masisentaanin haittavaikutusprofiili muistuttaa muita ET-1:n salpaajia. Maksahaittoja kliinisessä tutkimuksessa tuli esiin vähän.

Opsumit on vaihtoehto aiemmille ET-1:n salpaajille. Suoria vertailututkimuksia näillä lääkkeillä ei ole tehty.

Annikka Kalliokoski
LKT, kliinisen farmakologian ja lääkeshoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on kirjoitettu 13.10.2014 ja julkaistu Sic!-verkkolehdessä 17.10.2014.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Kahlos K. Kohonnut keuhkoverenpaine ja keuhkoverenpainetauti. Lääkärin käsikirja (päivitetty kokonaisuudessaan 5.4.2013). www.terveysportti.fi

Kahlos K, ym. Keuhkovaltimoiden verenpainetauti ja krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti. Harvinaiset, mutta tärkeät kohonneen keuhkoverenpaineen aiheuttajat. Suom Lääkäril 2013; 68: 2515–20.

Pulido T, ym. Macicentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 809–18.

HYVÄ TIETÄÄ

Opsumit-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 20.12.2013.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenvedo välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvedoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.
